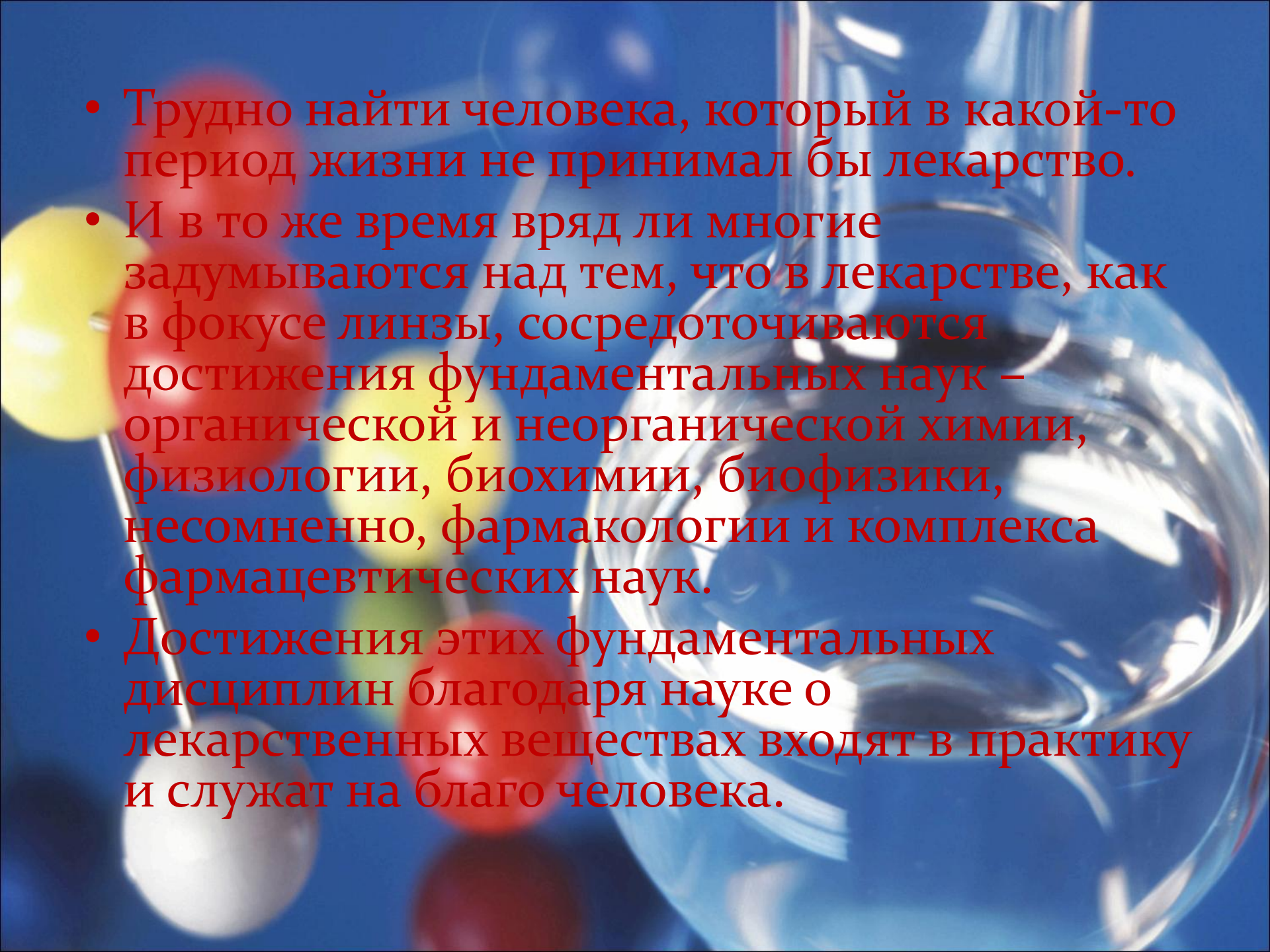


A glass flask containing a clear liquid is positioned on the left side of the image. To its right is a ball-and-stick molecular model with various colored spheres (red, yellow, white, blue, green) connected by thin rods. The background is a solid blue color.

# Как создаются и действуют лекарства

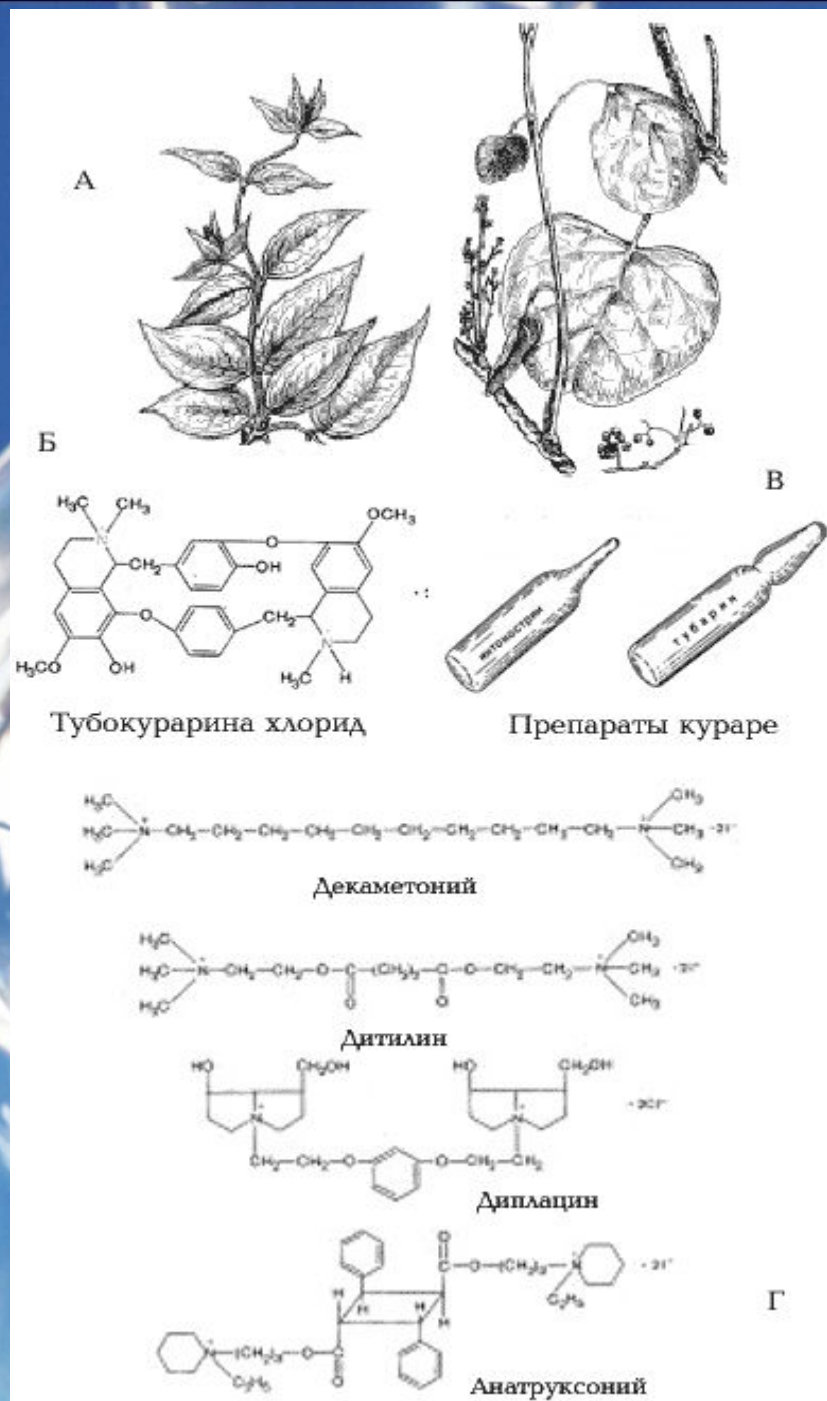
- 
- Трудно найти человека, который в какой-то период жизни не принимал бы лекарство.
  - И в то же время вряд ли многие задумываются над тем, что в лекарстве, как в фокусе линзы, сосредоточиваются достижения фундаментальных наук – органической и неорганической химии, физиологии, биохимии, биофизики, несомненно, фармакологии и комплекса фармацевтических наук.
  - Достижения этих фундаментальных дисциплин благодаря науке о лекарственных веществах входят в практику и служат на благо человека.



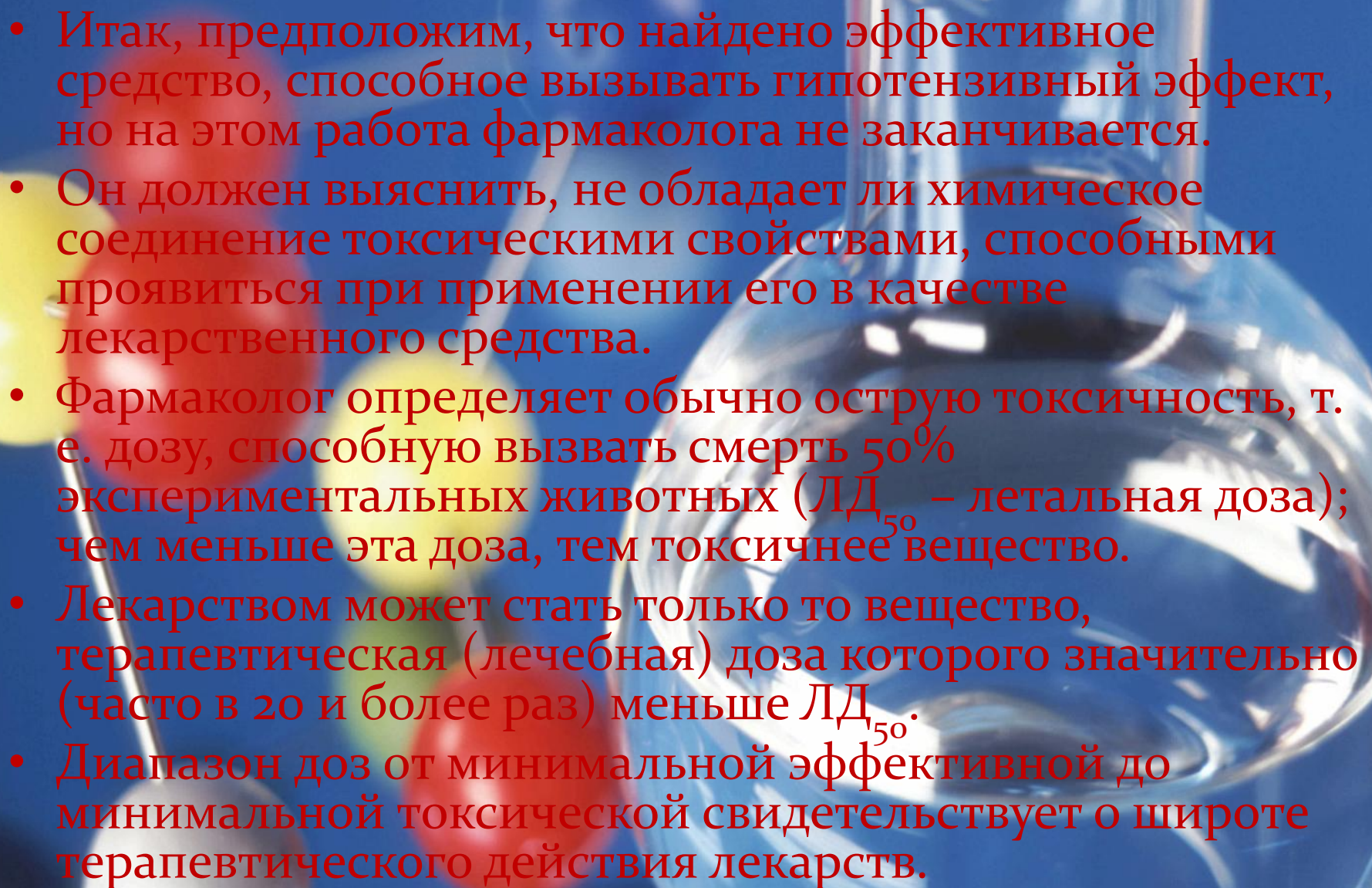
# Путь лекарства от лаборатории до больного

- Создание лекарства начинается обычно в лаборатории химика –специалиста по органическому синтезу или в лаборатории фитохимика. **Первый** создает пока еще не исследованные соединения, **второй** выделяет из растений либо индивидуальные химические соединения, либо группу близких по структуре веществ.
- Затем созданные или выделенные вещества передаются фармакологу, определяющему, обладают ли эти вещества нужным эффектом.
- Предположим, что фармаколог ищет вещества, обладающие гипотензивным эффектом, т.е. понижающие артериальное давление. Он может идти двумя путями .
- Первый путь носит название **скрининг**. При этом фармакологу часто неизвестно даже предположительно, какой химической структурой должно обладать гипотензивное средство, и он испытывает в опытах на животных одно вещество за другим, отсеивая неэффективные (скрининг-сито).
- Это весьма трудоемкий метод и часто малоэффективный, однако иногда единственно возможный, особенно когда речь идет о разработке новых, неизвестных, групп лекарственных веществ.
- Скрининг используется для поиска противоопухолевых средств. Впервые он был применен в начале столетия П.Эрлихом для получения противосифилитических средств на основе органических соединений мышьяка.

- Чаще используется метод *направленного синтеза*. Исследователь постепенно накапливает материал, показывающий, какие химические радикалы или иные структуры ответственны за тот или иной вид действия. Одна из основных проблем фармакологии – изучение закономерностей «структура–действие». Все больше накапливается данных, на основании которых составляются программы для компьютеров. Уже с большей долей вероятности можно предсказать характер действия планируемого к синтезу и последующему изучению соединения. Всегда решающим остается эксперимент, но знание общих закономерностей «структура–действие» сокращает путь к успеху.





- 
- Итак, предположим, что найдено эффективное средство, способное вызывать гипотензивный эффект, но на этом работа фармаколога не заканчивается.
  - Он должен выяснить, не обладает ли химическое соединение токсическими свойствами, способными проявиться при применении его в качестве лекарственного средства.
  - Фармаколог определяет обычно острую токсичность, т. е. дозу, способную вызвать смерть 50% экспериментальных животных ( $LD_{50}$  – летальная доза); чем меньше эта доза, тем токсичнее вещество.
  - Лекарством может стать только то вещество, терапевтическая (лечебная) доза которого значительно (часто в 20 и более раз) меньше  $LD_{50}$ .
  - Диапазон доз от минимальной эффективной до минимальной токсической свидетельствует о широте терапевтического действия лекарств.



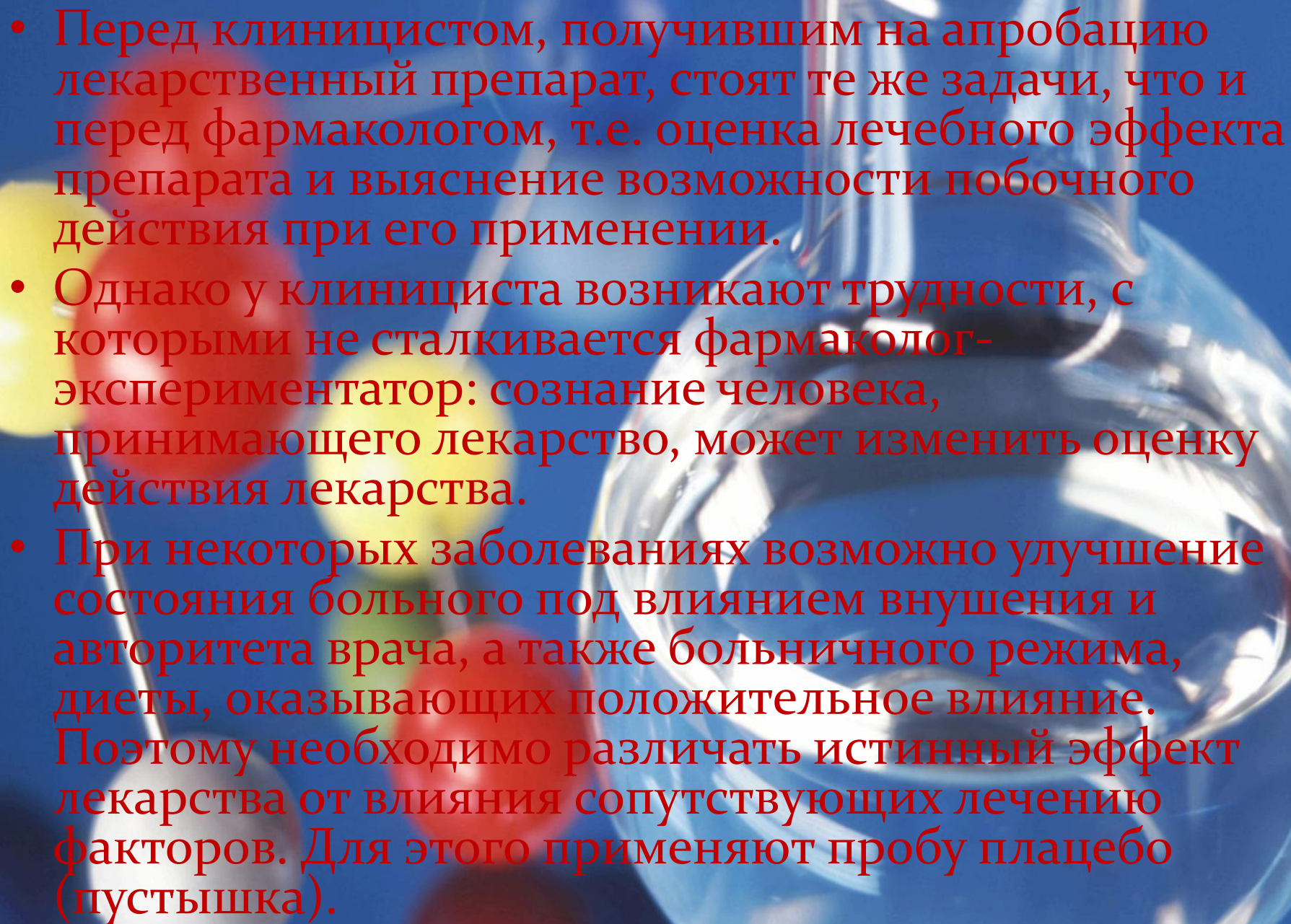
- Фармаколог определяет и возможность побочных эффектов при длительном введении лекарства в терапевтических дозах.
- Проводится определение субхронической токсичности: препарат вводят длительное время – часто до 6 месяцев и более.
- При этом определяют функции всех систем организма, биохимические показатели крови, проводят патогистологическое исследование органов подопытных животных после окончания введения препарата.
- Это исследование позволяет судить, не нарушает ли лекарственный препарат функции органов и тканей организма при длительном введении, т.е. безопасна ли длительная терапия этим соединением.
- Фармаколог определяет и другие возможные токсические эффекты препарата: его влияние на репродуктивную функцию (способность производить потомство), эмбриотоксическое действие (возможность влиять на эмбрион), тератогенное действие (способность вызывать уродства плода), мутагенный эффект.
- При помощи специальных проб изучают влияние препарата на иммунитет, возможность канцерогенного действия препарата, его аллергенную активность и др.



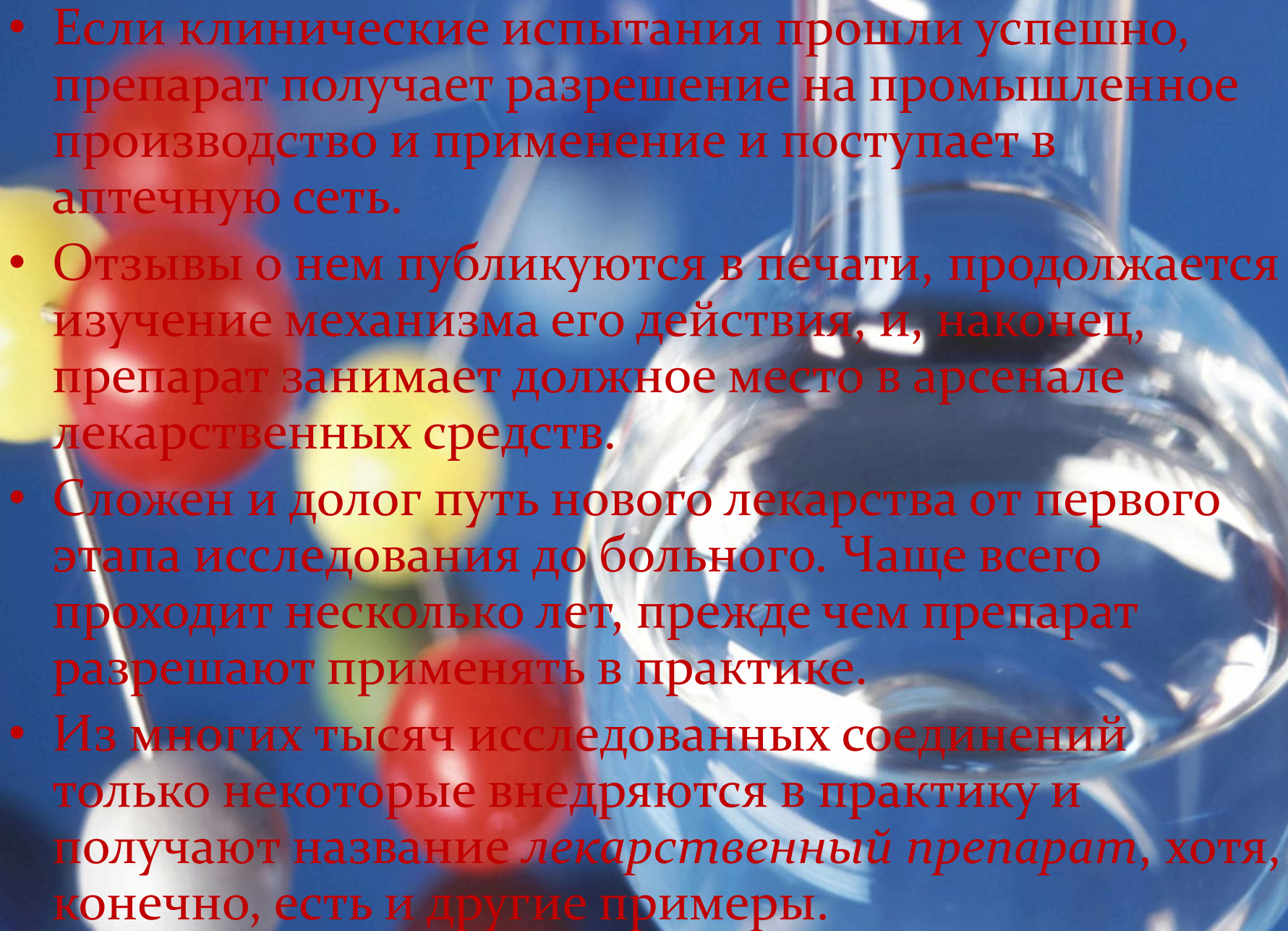
- Одновременно работают и специалисты-провизоры, определяющие наиболее рациональную лекарственную форму. На этом заканчивается этап доклинического исследования препарата. В каждой стране есть официальное учреждение, разрешающее клиническое исследование препарата и последующее использование его в качестве лекарственного средства. В России разрешение на клиническое исследование препарата дает Фармакологический комитет Министерства здравоохранения РФ.





- 
- Перед клиницистом, получившим на апробацию лекарственный препарат, стоят те же задачи, что и перед фармакологом, т.е. оценка лечебного эффекта препарата и выяснение возможности побочного действия при его применении.
  - Однако у клинициста возникают трудности, с которыми не сталкивается фармаколог-экспериментатор: сознание человека, принимающего лекарство, может изменить оценку действия лекарства.
  - При некоторых заболеваниях возможно улучшение состояния больного под влиянием внушения и авторитета врача, а также больничного режима, диеты, оказывающих положительное влияние. Поэтому необходимо различать истинный эффект лекарства от влияния сопутствующих лечению факторов. Для этого применяют пробу плацебо (пустышка).

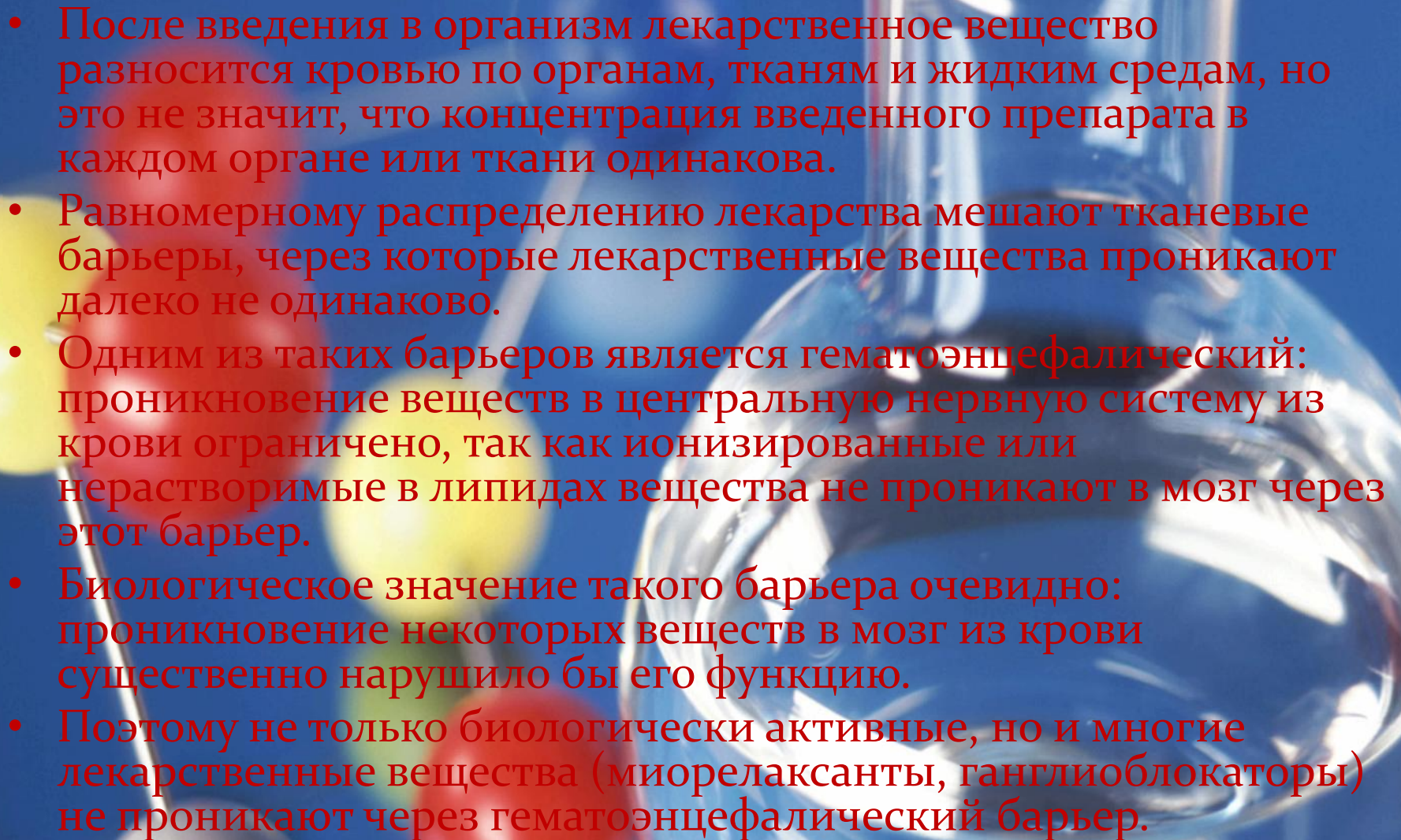


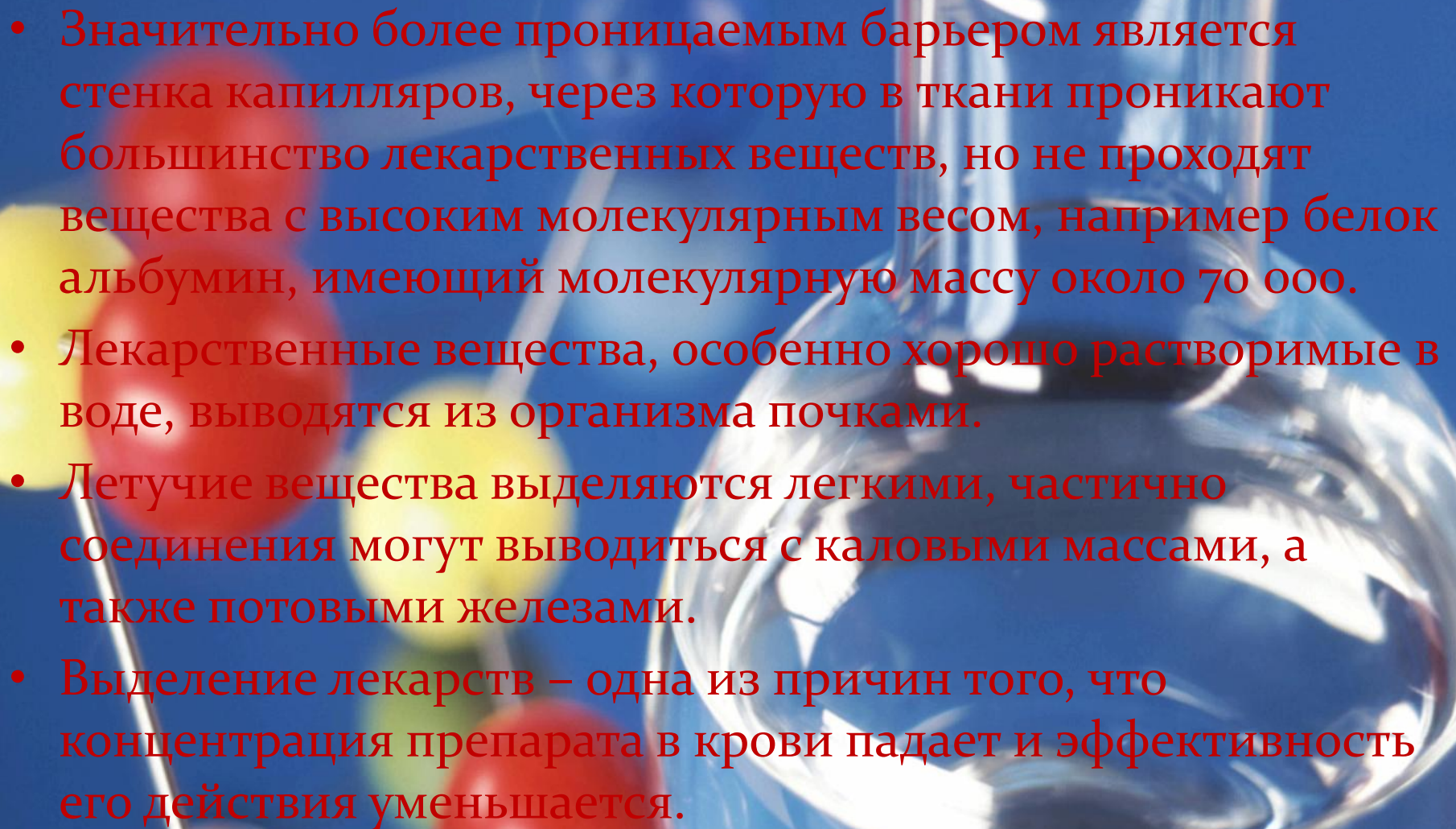
- 
- Если клинические испытания прошли успешно, препарат получает разрешение на промышленное производство и применение и поступает в аптечную сеть.
  - Отзывы о нем публикуются в печати, продолжается изучение механизма его действия, и, наконец, препарат занимает должное место в арсенале лекарственных средств.
  - Сложен и долог путь нового лекарства от первого этапа исследования до больного. Чаще всего проходит несколько лет, прежде чем препарат разрешают применять в практике.
  - Из многих тысяч исследованных соединений только некоторые внедряются в практику и получают название *лекарственный препарат*, хотя, конечно, есть и другие примеры.

# Проблемы фармакокинетики

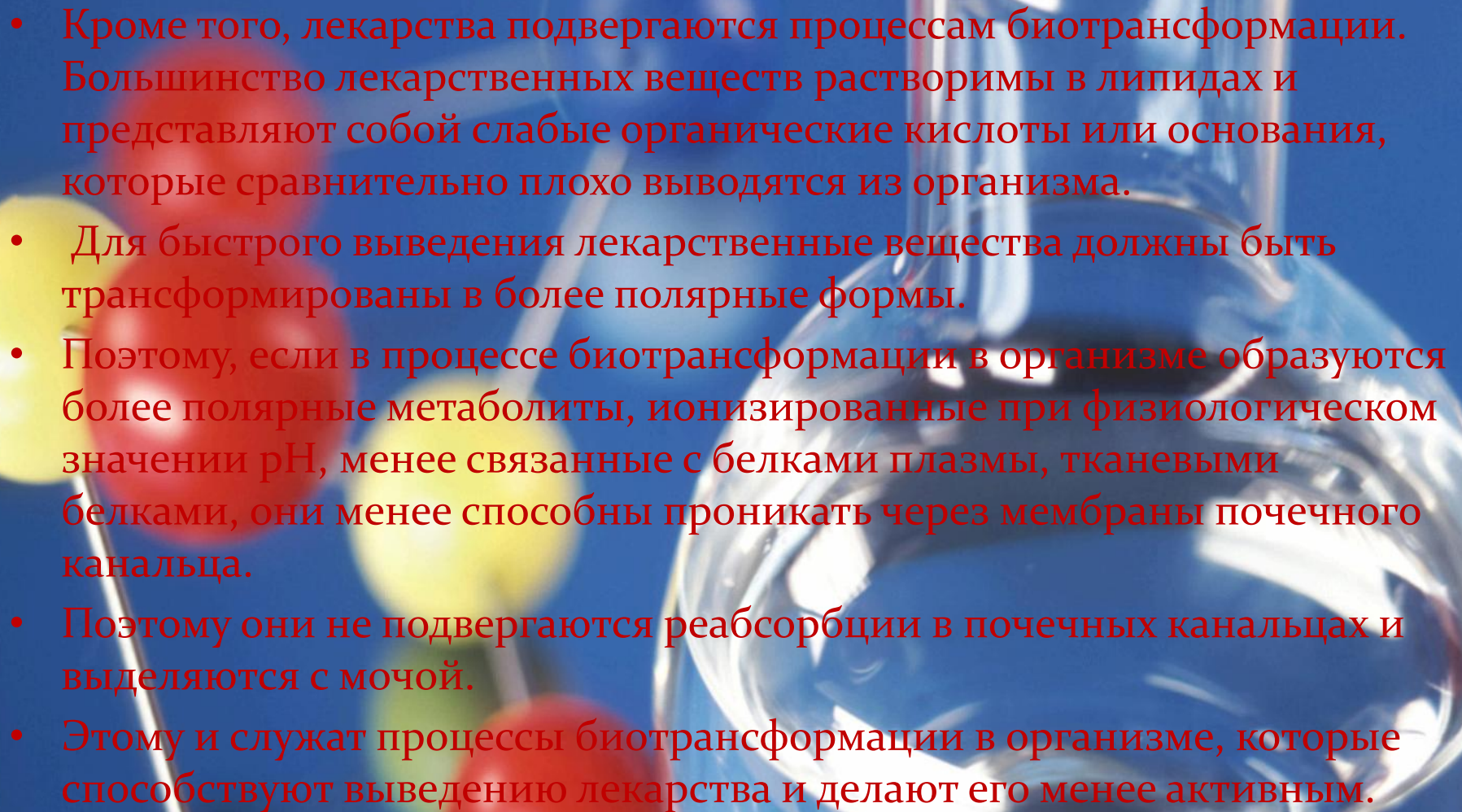
- **Фармакокинетика** – раздел фармакологии, изучающий поведение лекарственных препаратов в организме: их всасывание, распределение, выведение и биотрансформацию.
- Чтобы лекарственный препарат оказал действие, он должен быть введен в организм.
- Все пути введения разделяются на две группы: энтеральные и парэнтеральные (от греч. *энтерон* – желудочно-кишечный тракт).
- К энтеральным путям введения относится введение через рот (в том числе под язык), в 12-перстную и прямую кишку.
- К парэнтеральным путям введения, минуя желудочно-кишечный тракт, относится подкожное, внутримышечное, внутривенное введение лекарственных препаратов. Путь введения во многом определяет скорость поступления и выраженность эффекта лекарства.

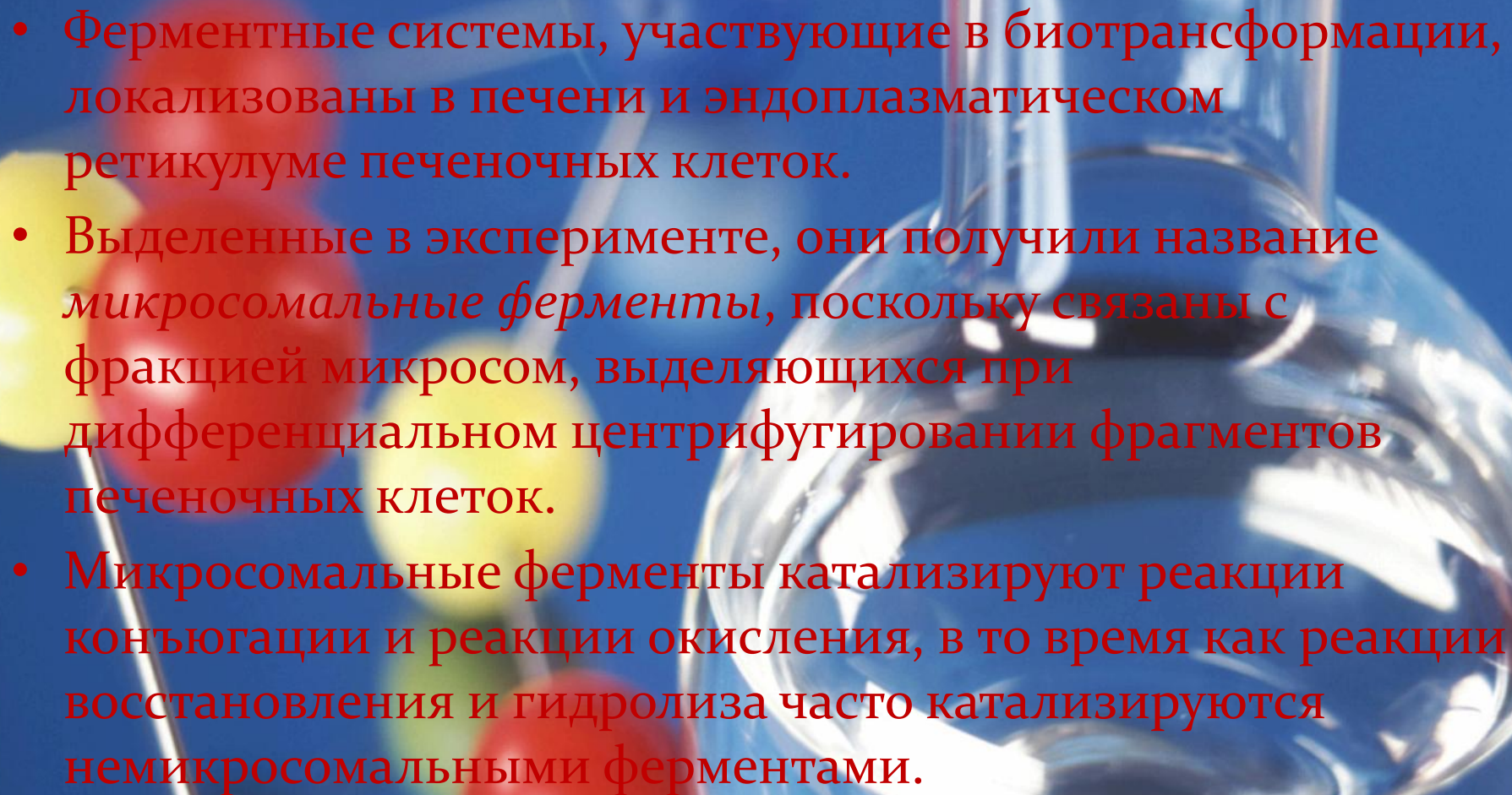


- 
- A glass of water with colorful pills in the background. The glass is in the foreground, filled with water, and the pills are scattered in the background, some in focus and some blurred. The background is a solid blue color.
- После введения в организм лекарственное вещество разносится кровью по органам, тканям и жидким средам, но это не значит, что концентрация введенного препарата в каждом органе или ткани одинакова.
  - Равномерному распределению лекарства мешают тканевые барьеры, через которые лекарственные вещества проникают далеко не одинаково.
  - Одним из таких барьеров является гематоэнцефалический: проникновение веществ в центральную нервную систему из крови ограничено, так как ионизированные или нерастворимые в липидах вещества не проникают в мозг через этот барьер.
  - Биологическое значение такого барьера очевидно: проникновение некоторых веществ в мозг из крови существенно нарушило бы его функцию.
  - Поэтому не только биологически активные, но и многие лекарственные вещества (миорелаксанты, ганглиоблокаторы) не проникают через гематоэнцефалический барьер.

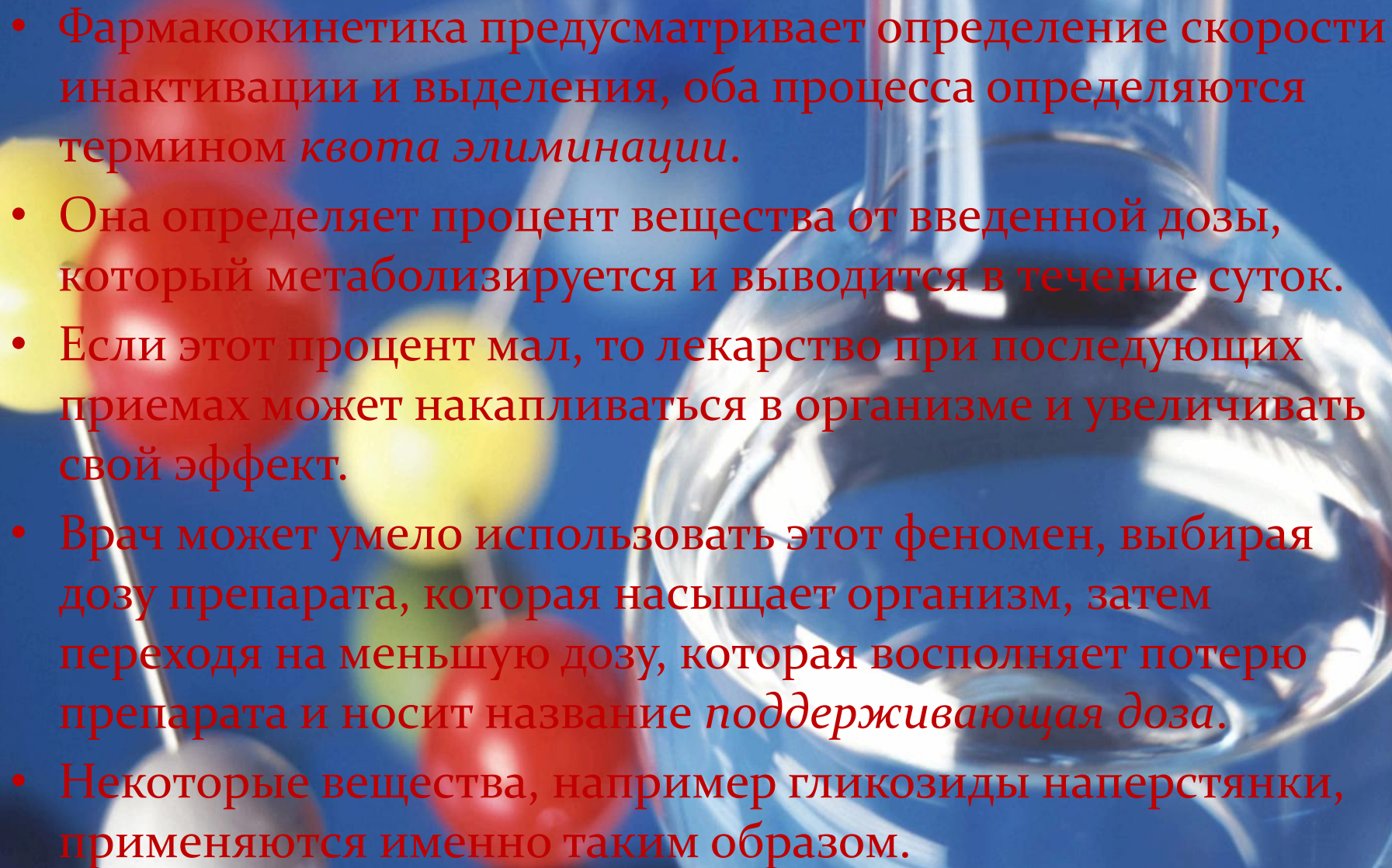
- 
- A glass of water is in the foreground, slightly out of focus. In the background, several colorful pills (red, yellow, white) are scattered on a blue surface. The text is overlaid on the image in a red, serif font.
- Значительно более проницаемым барьером является стенка капилляров, через которую в ткани проникают большинство лекарственных веществ, но не проходят вещества с высоким молекулярным весом, например белок альбумин, имеющий молекулярную массу около 70 000.
  - Лекарственные вещества, особенно хорошо растворимые в воде, выводятся из организма почками.
  - Летучие вещества выделяются легкими, частично соединения могут выводиться с каловыми массами, а также потовыми железами.
  - Выделение лекарств – одна из причин того, что концентрация препарата в крови падает и эффективность его действия уменьшается.



- 
- A glass of water with several colorful pills (yellow, red, white) floating in it, set against a blue background. The pills are of various colors and sizes, some are whole and some are broken. The glass is partially filled with water, and the background is a solid blue color.
- Кроме того, лекарства подвергаются процессам биотрансформации. Большинство лекарственных веществ растворимы в липидах и представляют собой слабые органические кислоты или основания, которые сравнительно плохо выводятся из организма.
  - Для быстрого выведения лекарственные вещества должны быть трансформированы в более полярные формы.
  - Поэтому, если в процессе биотрансформации в организме образуются более полярные метаболиты, ионизированные при физиологическом значении рН, менее связанные с белками плазмы, тканевыми белками, они менее способны проникать через мембраны почечного канальца.
  - Поэтому они не подвергаются реабсорбции в почечных канальцах и выделяются с мочой.
  - Этому и служат процессы биотрансформации в организме, которые способствуют выведению лекарства и делают его менее активным.

- 
- Ферментные системы, участвующие в биотрансформации, локализованы в печени и эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток.
  - Выделенные в эксперименте, они получили название *микросомальные ферменты*, поскольку связаны с фракцией микросом, выделяющихся при дифференциальном центрифугировании фрагментов печеночных клеток.
  - Микросомальные ферменты катализируют реакции конъюгации и реакции окисления, в то время как реакции восстановления и гидролиза часто катализируются немикросомальными ферментами.



- 
- Фармакокинетика предусматривает определение скорости инактивации и выделения, оба процесса определяются термином *квота элиминации*.
  - Она определяет процент вещества от введенной дозы, который метаболизируется и выводится в течение суток.
  - Если этот процент мал, то лекарство при последующих приемах может накапливаться в организме и увеличивать свой эффект.
  - Врач может умело использовать этот феномен, выбирая дозу препарата, которая насыщает организм, затем переходя на меньшую дозу, которая восполняет потерю препарата и носит название *поддерживающая доза*.
  - Некоторые вещества, например гликозиды наперстянки, применяются именно таким образом.

# Вывод

- Взаимодействие лекарства с рецептором, в результате которого возникает эффект препарата, позволяет исправить нарушения, вызванные болезнью, и способствует выздоровлению.
- В фармакологии наиболее распространенной является патогенетическая терапия – воздействие на механизмы развития заболевания.
- Разрыв цепи этих процессов способен предотвратить нарастание симптомов болезни. Иногда говорят, что этиотропное действие, т.е. воздействие на причину заболевания, наиболее эффективно, но это не всегда так – часто фактор, вызвавший болезнь, уже перестал действовать, а заболевание продолжается. В этом случае средства патогенетической терапии играют свою роль. Фармакология стала относиться к числу точных фундаментальных наук, и она постепенно вносит свои качества в клинику.
- Появление новой отрасли медицины – *клинической фармакологии*, и есть наглядный пример происходящих в медицине изменений.